

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Juli 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/053170 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06,
A61P 37/06, 35/00, A61K 38/55 // (A61K 38/55, 38:55)

101 55 093.6 9. November 2001 (09.11.2001) DE

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/15199

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): INSTITUT FÜR MEDIZINTECHNOLOGIE
MAGDEBURG GMBH (IMTM) [DE/DE]; Leipziger
Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2001 (21.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(72) Erfinder; und

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ANSORGE, Siegfried
[DE/DE]; Am Sportplatz 17, 39291 Hohenwarte (DE).
LENDECKEL, Uwe [DE/DE]; Institut für Experi-
mentelle Innere Medizin der Uni, versitätsklinik Magde-
burg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).
NEUBERT, Klaus [DE/DE]; Martin-Luther-Universität

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 052.9 2. Januar 2001 (02.01.2001) DE
101 02 392.8 19. Januar 2001 (19.01.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COMBINED USE OF ENZYME INHIBITORS AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THEREOF FOR THE
TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF ARTERIOSCLEROSIS, FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF ALLERGIC
REACTIONS OF TYPE I ACCORDING TO THE GELL AND COOMBS CLASSIFICATION, AND FOR THE TREATMENT
AND PREVENTION OF DERMATOLOGICAL DISEASES ASSOCIATED WITH FO

(54) Bezeichnung: KOMBINIERTE VERWENDUNG VON ENZYMINHIBITOREN UND PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREI-
TUNGEN DARAUS ZUR THERAPIE UND PROPHYLAXE DER ARTERIOSKLEROSE, ZUR THERAPIE UND PRÄVENTION
ALLERGISCHER REAKTIONEN VON TYP I NACH GELL UND COOMBS UND ZUR THERAPIE UND PRÄVENTION DER-
MATOLOGISCHER ERKRANKUNGEN MIT FOLLIKULÄREN UND EPIDERMALEN HYPERKERATOS

(57) Abstract: The invention relates to the use of inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and enzymes having the same
specific nature of substrate (DP IV enzyme activity), combined with inhibitors of alanyl aminopeptidase (aminopeptidase N, APN),
or enzymes having the same specific nature of substrate (APN enzyme activity), for the additive to superadditive inhibition of the
activation and proliferation (DNS synthesis) of human T lymphocytes or mononuclear cells and of the production of T_{H2} cytokines
for the treatment and prevention of allergic reactions of type I according to the Gell and Coombs classification, for the additive
to superadditive inhibition of the activation and proliferation (DNS synthesis) of human epidermal and follicular keratinocytes and
those of the transitional region between the skin and the mucosa, and for the treatment and prevention of dermatological diseases
associated with follicular and epidermal hyperkeratosis and reinforced keratinocyte proliferation. The invention also relates to the
use of inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and enzymes having the same specific nature of substrate (DP IV enzyme
activity), combined with inhibitors of alanyl aminopeptidase (aminopeptidase N, APN), or enzymes having the same specific nature
of substrate (APN enzyme activity), inhibitors of X-pro-aminopeptidase (aminopeptidase P, APP), inhibitors of the angiotensin-
converting enzyme (ACE) and/or of prolyoligopeptidase (POP, prolylendopeptidase, PEP) for the additive to superadditive inhibition
of the activation, DNS synthesis and proliferation of human T lymphocytes or mononuclear cells for the treatment and prophylaxis
of arteriosclerosis. The invention further relates to pharmaceutical preparations comprising a plurality of inhibitors of enzymes of
the above-mentioned groups.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von En-
zymen mit gleicher Substratspezifität (DP IV-analoge Enzymaktivität) in Kombination mit Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase
(Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität) zur additiven bis superadditiven
Hemmung von Aktivierung und Proliferation (DNS-Synthese) humaner T-Lymphozyten bzw. mononukleärer Zellen und Produk-
tion von T_{H2}-Zytokinen zur Therapie und Prävention allergischer Reaktionen von Typ I nach Gell und Coombs und zur additiven
bis superadditiven Hemmung von Aktivierung, Proliferation (DNS-Synthese) humaner epidermaler und follikulärer Keratinozyten
sowie solcher der Übergangszone von Haut zu Schleimhaut sowie zur Therapie und Prävention dermatologischer Erkrankungen mit
follikulären und epidermalen Hyperkeratosen und einer verstärkten Keratinozytenproliferation. Die Erfindung betrifft auch die Ver-
wendung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität (DP IV-analoge
Enzymaktivität) in Kombination mit Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher
Substratspezifität (DP

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/053170 A3



Biochemie/Biotechnologie, Kurt-Mothes-Strasse 3, 06120 Halle (DE). **REINHOLD, Dirk** [DE/DE]; Institut für Immunologie der Universitätsklinik Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE). **VETTER, Robert** [DE/DE]; Universitätsklinik Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE). **GOLLNICK, Harald** [DE/DE]; Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

(74) **Anwalt: KOEPE, Gerd, L.;** Koepe & Partner, Postfach 22 12 64, 80502 München (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen**

Recherchenberichts:

20. Februar 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

IV-analoge Enzymaktivität), der X-Pro-Aminopeptidase (Aminopeptidase P, APP), des "angiotensin-converting Enzym " (ACE) und/oder der Prolyl oligopeptidase (POP, Prolyl endopeptidase, PEP) zur additiven bis superadditiven Hemmung von Aktivierung, DNS-Synthese und Proliferation humaner T-Lymphozyten bzw. mononukleärer Zellen zur Therapie und Prophylaxe der Arteriosklerose. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zubereitungen, die mehrere Inhibitoren von Enzymen der vorgenannten Gruppen umfassen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/15199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61P37/06 A61P35/00 A61K38/55 //(A61K38/55, 38:55)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | AUGUSTIJNS PATRICK F ET AL: "Transport and metabolism of delta sleep-inducing peptide in cultured human intestinal epithelial cell monolayers." DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 23, no. 12, 1995, pages 1372-1378, XP001094376 ISSN: 0090-9556 page 1376, paragraph 1 - paragraph 2 --- -/-- | 13-23 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2002

Date of mailing of the international search report

11/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thalmair, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 01/15199

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | STEINMETZER T ET AL: "PEPTIDYL AMMONIUM METHYL KETONES AS SUBSTRATE ANALOG INHIBITORS OF PROLINE-SPECIFIC PEPTIDASES" JOURNAL OF ENZYME INHIBITION, NEW YORK, NY, US, vol. 7, no. 2, 1993, pages 77-85, XP001018795 page 78, paragraph 4 page 84, column 1, last line page 82, paragraph 2 --- | 13-23 |
| X | SHIMAZAWA R ET AL: "NOVEL SMALL MOLECULE NONPEPTIDE AMINOPEPTIDASE N INHIBITORS WITH A CYCLIC IMIDE SKELETON" JOURNAL OF ENZYME INHIBITION, NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 4, 1999, pages 259-275, XP001018772 abstract --- | 13-17, 21-23 |
| X | REINHOLD D ET AL: "INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INDUCE SECRETION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA1 IN PWM-STIMULATED PBMC AND T CELLS" IMMUNOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, GB, vol. 91, no. 3, 1997, pages 354-360, XP000867395 ISSN: 0019-2805 cited in the application page 356, column 1, paragraph RESULTS; figure 1 --- | 13-23 |
| X | ANSORGE S ET AL: "MEMBRANE-BOUND PEPTIDASES OF LYMPHOCYTES: FUNCTIONAL IMPLICATIONS" BIOMEDICA BIOCHIMICA ACTA, AKADEMIE VERLAG, BERLIN, DE, vol. 50, no. 4 - 6, 1991, pages 799-807, XP001021975 ISSN: 0232-766X page 805, last paragraph --- | 13-23 |
| X | HOFFMANN T ET AL: "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV (CD 26) AND AMINOPEPTIDASE N (CD 13) CATALYZED HYDROLYSIS OF CYTOKINES AND PEPTIDES WITH N-TERMINAL CYTOKINE SEQUENCES" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 336, no. 1, December 1993 (1993-12), pages 61-64, XP000867397 ISSN: 0014-5793 page 63 -page 64 --- | 13-23 |
| | --- | -/-- |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/15199

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X,P | WO 01 89569 A (ANSORGE SIEGFRIED ; ARNDT MARCO (DE); LENDECKEL UWE (DE); NEUBERT K) 29 November 2001 (2001-11-29) the whole document --- | 13-23 |
| A | AUGUSTYNS K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 4, 1999, pages 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 page 314 page 323 --- | 13-23 |
| A | DE 198 26 972 A (ANSORGE SIEGFRIED ; UNIV HALLE WITTENBERG (DE); UNIV MAGDEBURG TECH) 23 December 1999 (1999-12-23) siehe Ansprüche ----- | 13-23 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/15199

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
PCT Rule 39.1(iv) – Method for the treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplemental sheet additional matter PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The current Claims 13 to 23 concern pharmaceutical preparations each characterized by a desirable characteristic or property, namely the inhibition of DP IV enzyme activity together with the inhibition of APN, APP, ACE or POP (PEP) enzyme activity.

Therefore the claims include all the preparations that display this characteristic or property, whereas the description of the application, within the meaning of PCT Article 5, supports only a limited number of these preparations. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Nevertheless, the claims also lack the requisite clarity under PCT Article 6 since they attempt to define the compound by the result to be achieved in each case. This lack of clarity is also such that a meaningful search covering the entire range of protection sought is impossible. Therefore the search was directed to the parts of the claims that appeared to be clear, supported and disclosed in the above sense, that is, the parts concerning the combinations specified in the description; see the examples in particular.

It should be noted with respect to dependent Claims 15 to 23 that the use of the term "preferably" is not restrictive.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims

were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/EP 01/15199

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 0189569 | A | 29-11-2001 | DE | 10025464 A1 | 06-12-2001 |
| | | | AU | 6747501 A | 03-12-2001 |
| | | | WO | 0189569 A1 | 29-11-2001 |
| DE 19826972 | A | 23-12-1999 | DE | 19826972 A1 | 23-12-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/15199

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K45/06 A61P37/06 A61P35/00 A61K38/55 //(A61K38/55, 38:55)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | AUGUSTIJNS PATRICK F ET AL: "Transport and metabolism of delta sleep-inducing peptide in cultured human intestinal epithelial cell monolayers." DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Bd. 23, Nr. 12, 1995, Seiten 1372-1378, XP001094376 ISSN: 0090-9556 Seite 1376, Absatz 1 - Absatz 2 --- -/- | 13-23 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/10/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Thalmair, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/15199

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>STEINMETZER T ET AL: "PEPTIDYL AMMONIUM METHYL KETONES AS SUBSTRATE ANALOG INHIBITORS OF PROLINE-SPECIFIC PEPTIDASES" JOURNAL OF ENZYME INHIBITION, NEW YORK, NY, US, Bd. 7, Nr. 2, 1993, Seiten 77-85, XP001018795 Seite 78, Absatz 4 Seite 84, Spalte 1, letzte Zeile Seite 82, Absatz 2</p> <p>---</p> | 13-23 |
| X | <p>SHIMAZAWA R ET AL: "NOVEL SMALL MOLECULE NONPEPTIDE AMINOPEPTIDASE N INHIBITORS WITH A CYCLIC IMIDE SKELETON" JOURNAL OF ENZYME INHIBITION, NEW YORK, NY, US, Bd. 14, Nr. 4, 1999, Seiten 259-275, XP001018772 abstract</p> <p>---</p> | 13-17, 21-23 |
| X | <p>REINHOLD D ET AL: "INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INDUCE SECRETION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA1 IN PWM-STIMULATED PBMC AND T CELLS" IMMUNOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, GB, Bd. 91, Nr. 3, 1997, Seiten 354-360, XP000867395 ISSN: 0019-2805 in der Anmeldung erwähnt Seite 356, Spalte 1, Absatz RESULTS; Abbildung 1</p> <p>---</p> | 13-23 |
| X | <p>ANSORGE S ET AL: "MEMBRANE-BOUND PEPTIDASES OF LYMPHOCYTES: FUNCTIONAL IMPLICATIONS" BIOMEDICA BIOCHIMICA ACTA, AKADEMIE VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 50, Nr. 4 - 6, 1991, Seiten 799-807, XP001021975 ISSN: 0232-766X Seite 805, letzter Absatz</p> <p>---</p> | 13-23 |
| X | <p>HOFFMANN T ET AL: "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV (CD 26) AND AMINOPEPTIDASE N (CD 13) CATALYZED HYDROLYSIS OF CYTOKINES AND PEPTIDES WITH N-TERMINAL CYTOKINE SEQUENCES" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 336, Nr. 1, Dezember 1993 (1993-12), Seiten 61-64, XP000867397 ISSN: 0014-5793 Seite 63 -Seite 64</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 13-23 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

rct/EP 01/15199

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X,P | WO 01 89569 A (ANSORGE SIEGFRIED ;ARNDT MARCO (DE); LENDECKEL UWE (DE); NEUBERT K) 29. November 2001 (2001-11-29) das ganze Dokument | 13-23 |
| A | --- AUGUSTYNS K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, Bd. 6, Nr. 4, 1999, Seiten 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 Seite 314 Seite 323 | 13-23 |
| A | --- DE 198 26 972 A (ANSORGE SIEGFRIED ;UNIV HALLE WITTENBERG (DE); UNIV MAGDEBURG TECH) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) siehe Ansprüche ----- | 13-23 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/15199

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-12
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des
menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. -
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 13-23 beziehen sich auf pharmazeutische Zubereitungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Hemmung der DP IV-Enzymaktivität in Kombination mit der Hemmung der APN-, der APP-, der ACE-, der POP (PEP)-Enzymaktivität.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Zubereitungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Zubereitungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Kombinationen, die in der Beschreibung spezifiziert werden, siehe insbesondere Beispiele.

Bezüglich der abhängigen Ansprüche 15-23 ist anzumerken, dass die Verwendung des Terminus "bevorzugt" bzw. "vorzugsweise" nicht limitierend ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/15199

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|----|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0189569 | A | 29-11-2001 | DE | 10025464 A1 | 06-12-2001 |
| | | | AU | 6747501 A | 03-12-2001 |
| | | | WO | 0189569 A1 | 29-11-2001 |
| DE 19826972 | A | 23-12-1999 | DE | 19826972 A1 | 23-12-1999 |